

## **Posudek na doktorskou disertační práci Mgr. Barbory Košťálové: Analýza kontextu adherence k léčbě u pacientů po transplantaci ledviny**

Disertační práce dr. Košťálové měla za cíl popsat adherenci k imunosupresivní léčbě u pacientů po transplantaci ledviny, zjistit asociaci nonadherence a kolísání hladin takrolimu a posoudit vztah mezi vnímáním rizik a významu imunosupresivní léčby k adherenci. Vedlejším cílem průřezové studie bylo ověřit výskyt kožních nádorů a dodržování fotoprotekce. Součástí disertační práce je i systematický přehled randomizovaných studií testujících intervence ke zlepšení adherence a zhodnotit rozsah informací, které reportují. Práce samotná má 114 stran včetně literatury.

Teoretický úvod přehledně shrnuje definici, výskyt a klinické dopady nonadherence u pacientů po orgánové transplantaci. Následuje velmi dobře zpracovaný souhrn metodiky k hodnocení adherence, faktorů, které jí mohou ovlivnit a finálně i způsobů intervence na její podporu. V další části práce jsou rozebrány původní studie. První průřezová monocentrická studie hodnotila výskyt nonadherence pomocí dotazníkového šetření spolu se stanovením vnímání prospěchu a rizika imunosupresivní léčby. Tato studie navazovala na dříve publikovanou studii autorky se stejnou tematikou u části pacientů po transplantaci ledviny sledovaných v transplantačním centru FN Hradec Králové. Druhá práce měla charakter přehledného článku, cílem bylo charakterizovat výstupy dosud publikovaných randomizovaných intervenčních studií na podporu adherence.

Přehledný článek (resp. systematické review) byl publikován v impaktovaném časopise v oblasti orgánových transplantací (*Transplant Rev* s IF 3,9). Originální studie je přijata k publikaci v impaktovaném časopise. U obou studií je autorka disertační práce hlavním autorem.

Z prezentovaných studií vyplývají následující závěry:

Nonadherence byla dle odpovědí pacientů zaznamenána u významné skupiny (38%) pacientů, byť dominantně s problémem ve správném časování medikace. Pacienti s nonadherencí vykazovali vyšší variabilitu hladin takrolimu. Naopak asociaci s vnímáním vyšších obav z imunosuprese z pilotní studie se při opakovaném měření nepodařilo potvrdit. Systematický přehled prokázal zlepšení adherence po intervenci u nadpoloviční většiny randomizovaných studií. Nicméně u většiny studií chyběly adekvátní analýzy implementace intervence do klinické praxe.

Prezentované studie rozšiřují poznání o výskytu nonadherence k léčbě u pacientů po transplantaci ledviny a umožňují srovnání výsledků v České republice s vysoce dostupnou a plně hrazenou zdravotní péčí s daty z ostatních zemí.

Práce Mgr. Košťálové se věnuje z klinického pohledu bezpochyby důležitému problému noncompliance při užívání imunosuprese po transplantaci ledviny. Z metodického hlediska jde o mimořádně obtížnou oblast náchylnou ke zkreslení a nepřesnostem při získávání dat především při použití subjektivního dotazníkového šetření, které je však akceptováno i pro výzkumnou činnost. Disertační práci hodnotím jako dobře zpracovanou doktorskou disertační práci v dané oblasti. Obě části výzkumu (přehledný článek a originální studie) úspěšně prošly recenzním řízením v kvalitních zahraničních časopisech. Autorka výsledky vědecké práce pravidelně prezentuje na mezinárodních kongresech.

K autorce mám následující otázky:

- 1) V klinické praxi lze běžně zaznamenat variabilitu hladin takrolimu (nebo jiného imunosupresiva) vysoce suspektní z nonadherence (včetně užití nadměrné dávky), kdy si pacient přes cílený rozhovor není schopen uvědomit chybné užití léku. Dotazníkové šetření v těchto případech selhává. Bylo možné z analýzy hladin takrolimu a vyplněných dotazníků takové pacienty odhalit?

- 2) V tabulce 8 je významný nesoulad mezi počtem pacientů, kterým je předepsáno dle nemocničního informačního systému určité imunosupresivum a počtem pacientů, kteří deklarují, že skutečně lék užívají (např. cyklosporin 79%, sirolimus 69%...). Jaké je vysvětlení? Vzhledem k pravidelné monitoraci hladin je velmi nepravděpodobné, že by ošetřující lékař neodhalil neužívání předepsaného imunosupresiva.
  
- 3) Jaké jste identifikovali rizikové faktory nonadherence u skupiny transplantovaných (např. věk, základní diagnóza, pořadí transplantace, léková forma takrolimu 1x vs. 2x denně, atd...)? Odlišovala se adherence u různého typu imunosuprese (takrolimus/cyklosporin vs. mykofenolát/prednison)?

Závěrem se domnívám, že disertační práce Mgr. Košťálová splňuje předpoklady k úspěšnému obhájení a proto doporučuji, aby se stala podkladem pro udělení titulu Ph.D. za jménem.

V Plzni 30. 12. 2021

Prof. MUDr. Tomáš Reischig, Ph.D.

Vedoucí nefrologie, I. interní klinika

Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Plzeň